УДК 615.076.9: 615.32: 616.65-002

О. В. Андріяненков, Г. В. Зайченко, І. О. Журавель, Г. С. Тартинська

# Вивчення простатопротекторної дії Талабану польового на моделі кріотравми передміхурової залози в щурів-самців

*Національний фармацевтичний університет, м. Харків*

*Ключові слова: Талабан польовий, кріотравма передміхурової залози, простатит*

Простатит на сьогоднішній день займає одне із провідних місць у структурі всіх урологічних захворювань. Несвоєчасне, неефективне лікування хронічного запалення передміхурової залози (ПЗ) призводить до порушень спермогенезу та провокує комплекс репродуктопатій [1–3, 8]. Проблема настільки актуальна, що давно перетворилася не стільки в медичну, скільки в соціальну. На хронічний простатит (ХП) страждають до 40 % чоловіків у віці від 20 до 50 років, у віці після 50 років цей показник зростає до 90 %. Важливим залишається те, що ХП ускладнюється не тільки урологічними, але й репродуктивними патологіями, серед яких виділяють чоловіче безпліддя та комплекс змін, що призводять до еректильних порушень [6, 8]. Публікації останніх років свідчать про значущість не тільки бактеріальних, імунних та уродинамічних факторів у розвитку ХП, але й ендотеліальних порушень у судинах простати, що, у свою чергу, може стати пусковим фактором розвитку метаболічних порушень у ПЗ [7, 8].

Сьогодні ринок простатопротекторів містить значний арсенал препаратів для лікування захворювань ПЗ, їхнім головним недоліком залишається обмежена здатність впливати на весь комплекс порушень у ПЗ. Таким вимогам можуть відповідати лікарські засоби (ЛЗ) природного походження, що мають у своєму складі комплекс різних біологічно активних речовин, що забезпечують всебічний вплив на патогенез простатиту [1]. Провідною ланкою в складному патогенезі ХП є гемодинамічні порушення [7, 8].

© Колектив авторів, 2012

*Мета роботи* – вивчення простатопротекторної дії густого екстракту талабану польового на моделі кріотравми ПЗ у щурів.

**Матеріали та методи.** Густий екстракт талабану (ГЕТ) уводили в лікувальному режимі, у дозах 50 та 100 мг/кг. Препаратом порівняння обраний фітопрепарат Трибестан (Sopharma) у дозі 60 мг/кг. У досліді використовували білих нелінійних щурів-самців масою 260–350 г. Щури були розподілені на 6 груп: інтактні (здорові) тварини, тварини групи контрольної патології (КП), хибнооперовані тварини, дві дослідні групи – щури-самці, яким у лікувальному режимі вводили ГЕТ, та група щурів, що отримували препарат порівняння Трибестан, який застосовували в аналогічному режимі. Простатит моделювали кріоураженням ПЗ, яке викликали місцевим накладанням іплікатора «Вартнер» на передню поверхню вентральної частини ПЗ протягом 5 с. Модель кріотравми ПЗ у тварин супроводжувалася розладами гемодинаміки, розвитком запального процесу, що певною мірою відповідає механізму розвитку ХП у людини.

Препарати вводили внутрішньошлунково в лікувальному режимі з 2 по 11 день після кріоураження [7].

Розвиток патології та ефективність препаратів оцінювали за клінічними показниками периферичної крові: кількість лейкоцитів, швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ), С-реактивний білок; біохімічними показниками сироватки крові: ТБК реактанти (ТБК-АП), відновлений глутатіон (ВГ), дієнові кон'югати (ДК), активність кислої фосфатази (КФ), та гомогенату простати: активність КФ. Визначення С-реактивного білка проводили напівкількісним методом латексної аглютинації, чутливість приготованого діагностикуму складала 0,5 мг/л.

**Результати та їх обговорення.** Одержані результати свідчать, що розвиток кріотравматичного простатиту характеризувався загальнозапальними реакціями, що супроводжувались лейкоцитозом та підвищенням ШОЕ, як на 7-му, так і 11-ту добу експерименту. Дані показники в групі тварин із нелікованою патологією вірогідно збільшувалися відносно показників інтактних тварин майже в 2,6 разу, аналогічно змінювалися показники ШОЕ в 2,5 разу (табл. 1).

У групі тварин, які на тлі патологічного процесу отримували ГЕТ у дозі 50 мг/кг, значних змін із боку клінічних показників як на 7-му, так і 11-ту добу експерименту не відбувалося, хоча проявлялася тенденція щодо зниження показників лейкоцитозу та ШОЕ.

У групі тварин, які на фоні патології одержували ГЕТ у дозі 100 мг/кг, спостерігали достовірне зменшення показників лейкоцитозу в 1,9 разу, та зменшення ШОЕ у 1,7 разу на 7-й день експерименту, що свідчить про зменшення інтенсивності системного запального процесу.

На 11-ту добу експерименту в групі тварин, що отримували ГЕТ у дозі 100 мг/кг, відмічали подальше вірогідне зменшення лейкоцитозу та ШОЕ та наближення даних показників до групи тварин інтактного контролю. Динаміка зменшення показників лейкоцитозу та ШОЕ була вищою за аналогічні показники в групі хибнооперованих тварин.

У групі тварин, що отримували препарат порівняння, динаміка показників мала подібний характер. У той самий час показники мали достовірні відхилення як до групи тварин інтактного контролю, так і до групи тварин контрольної патології. За ефективністю ГЕТ у дозі 100 мг/кг був подібний до рослинного препарату Трибестан, який вводили в дозі 60 мг/кг.

Підтвердженням розвитку гострого запалення при кріотравматичному простатиті стало збільшення вмісту С-реактивного білка (СРБ) у периферичній крові. СРБ – білок гострої фази, чутливий індикатор пошкодження тканин при запаленні, некрозі, травмі. СРБ відносять до гострофазових показників, оскільки при запальних процесах концентрація СРБ може зростати в сотні разів і корелювати з тяжкістю клінічних проявів запалення, стадією процесу. Зростання рівня СРБ за умов запалення та накопичення в організмі ендотоксинів, якими є продукти життєдіяльності не лише мікрофлори, а й клітин макроорганіз-

Таблиця 1

***Динаміка клінічних показників периферичної крові під впливом ГЕТ та Трибестану на моделі кріотравми ПЗ ($\overline{X} \pm S_X$, n = 8)***

| Група тварин | Показник | |
|---|---|---|
| | **Лейкоцити, $10^9$/л** | **ШОЕ, мм/год** |
| 7 доба досліду | | |
| Інтактні | 10,75±0,95 | 7,15±0,35 |
| Контрольна патологія | 28,00±1,15* | 18,21±1,10* |
| Хибнооперовані | 19,35±1,20*/** | 13,50±1,13*/** |
| ГЕТ, 50 мг/кг | 26,54±1,67* | 16,05±0,45*/** |
| ГЕТ, 100 мг/кг | 15,03±0,96*/** | 10,75±0,80*/** |
| Трибестан, 60 мг/кг | 16,3±0,87*/** | 11,93±1,19*/** |
| 11 доба досліду | | |
| Контрольна патологія | 28,12±0,64* | 17,30±1,40* |
| Хибнооперовані | 19,25±1,15*/** | 12,70±1,50* |
| ГЕТ, 50 мг/кг | 26,30±0,67* | 14,10±0,94* |
| ГЕТ, 100 мг/кг | 14,43±0,88*/** | 10,05±0,33*/** |
| Трибестан, 60 мг/кг | 15,35±0,44*/** | 11,10±1,20*/** |

*Примітка. Тут і в табл. 2 та 4: * відхилення показника вірогідні відносно тварин групи інтактного контролю, P ≤ 0,05;*
*** відхилення показника вірогідні відносно тварин групи контрольної патології, P ≤ 0,05.*

му, пов'язане з їхньою елімінацією шляхом активації системи комплементу, фагоцитів та інших імунокомпетентних клітин, функція яких направлена на збереження внутрішньої чистоти організму [4–6].

З переходом захворювання в хронічну стадію рівень СРБ знижується практично до норми та знову зростає при загостренні процесу. За діагностичним значенням СРБ співставляють з ШОЕ, проте рівень СРБ зростає та знижується швидше. Саме тому СРБ вважають найспецифічнішим та чутливим клініко-лабораторним тестом запалення та некрозу [5, 6].

У групі тварин контрольної патології на 11-ту добу експерименту спостерігалося зростання вмісту СРБ, характерне для хронічних процесів (табл. 2).

У той самий час досліджувані препарати вірогідно знижували рівень СРБ у щурів з кріотравматичним простатитом. Так, у групі тварин, що отримували ГЕТ у дозі 50 мг/кг, відбулося достовірне зниження показників СРБ відносно тварин групи контрольної патології. Введення ГЕТ у дозі 100 мг/кг призводило до значного зменшення вмісту СРБ у периферичній крові та наближення до показників групи інтактних тварин.

Отримані експериментальні дані свідчать про те, що ГЕТ у дозі 100 мг/кг має виражену здатність впливати на динаміку запального процесу, знижуючи його інтенсивність та вираженість, та переважає за своєю ефективністю ГЕТ у дозі 50 мг/кг та препарат порівняння Трибестан.

Відомо, що при запальних процесах, що супроводжуються деструкцією епітелію передміхурової залози, зростає активність КФ. Доказом порушення функції ПЗ за умов патологічного процесу було вірогідне підвищення активності КФ у сироватці крові в 2,1 разу з одночасним зниженням у гомогенаті простати в 1,9 разу (табл. 3, 4).

Це вказує на підвищення проникності мембран ацинусів ПЗ і виходу простатоспецифічного ферменту в кров.

Таблиця 2

***Вплив ГЕТ та Трибестану на вміст С-реактивного білка в сироватці крові щурів на 11 добу експерименту ($\overline{X} \pm S_X$, n = 8)***

| Група тварин | СРБ, мг/л |
|---|---|
| Інтактні | 2,00±0,50 |
| Контрольна патологія | 8,00±0,36* |
| Хибнооперовані | 4,00±0,71*/** |
| ГЕТ, 50 мг/кг | 3,30±0,67** |
| ГЕТ, 100 мг/кг | 2,70±0,67** |
| Трибестан, 60 мг/кг | 1,70±0,33** |

Таблиця 3

***Біохімічні показники периферичної крові щурів-самців на 11 добу після моделювання кріотравми передміхурової залози та застосування ГЕТ і Трибестану ($\overline{X} \pm S_X$, n = 8)***

| Група тварин | Показник | | | |
|---|---|---|---|---|
| | ТБК-АП, мкмоль/л | ДК, мкмоль/л | ВГ, мкмоль/л | КФ, мкмоль/хв · л |
| Інтактні | 0,12±0,04 | 0,05±0,01 | 17,49±1,15 | 18,78±0,57 |
| Хибнооперовані | 0,13±0,07 | 0,14±0,01* | 13,48±0,36* | 19,02±1,11 |
| Контрольна патологія | 0,25±0,06 | 0,64±0,25*/*** | 5,47±0,69*/*** | 40,20±1,82*/*** |
| ГЕТ, 50 мг/кг | 0,23±0,06 | 0,09±0,01** | 9,65±2,53* | 28,15±1,98*/*** |
| ГЕТ, 100 мг/кг | 0,14±0,02 | 0,09±0,01** | 15,85±1,08** | 21,08±1,04** |
| Трибестан, 60 мг/кг | 0,15±0,04 | 0,120±0,008*/** | 14,57±1,25** | 22,04±1,07** |

*Примітка. * відхилення достовірне щодо групи тварин інтактного контролю, $P \leq 0,05$,*
*** відхилення достовірне щодо групи тварин контрольної патології, $P \leq 0,05$,*
**** відхилення достовірне щодо групи хибнооперованих тварин, $P \leq 0,05$.*

Таблиця 4

***Активність КФ у гомогенаті ПЗ щурів-самців на моделі кріотравми на 11 день експерименту ($\overline{X} \pm S_X$, n = 8)***

| Група тварин | КФ, мкмоль/хв · г |
|---|---|
| Інтактні | 20,70±0,87 |
| Контрольна патологія | 10,78±0,75* |
| Хибнооперовані | 19,78±0,48 ** |
| ГЕТ, 50 мг/кг | 15,35±0,55*/** |
| ГЕТ, 100 мг/кг | 19,05±1,08 ** |
| Трибестан, 60 мг/кг | 19,25±0,65 ** |

Розвиток патологічного процесу супроводжувався також посиленням процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) та зниженням антиоксидантного захисту організму тварин. Про це свідчить вірогідне збільшення вмісту ТБК-активних продуктів у сироватці крові в 2 рази та вірогідне зменшення рівня ВГ у 3,2 разу (табл. 3).

На 11-у добу експерименту в групі тварин, що отримували ГЕТ у дозі 50 мг/кг, не відбувалося значних змін в показниках ТБК-реактантів, вони не відрізнялися від показників тварин групи контрольної патології, але спостерігалося достовірне зменшення активності КФ у периферичній крові.

У той самий час уведення ГЕТ у дозі 100 мг/кг сприяло нормалізації активності КФ як у сироватці крові, так і в гомогенаті ПЗ, про що свідчить відсутність вірогідних відмінностей показників відносно групи тварин інтактного контролю. Уведення ГЕТ сприяло нормалізації показників ТБК – АП, ДК, ВГ та наближало їх до показників тварин у групі інтактного контролю.

Застосування референс-препарату призвело до аналогічних змін біохімічних показників у крові та гомогенаті ПЗ. За ефективністю Трибестан переважав ГЕТ у дозі 50 мг/кг, але поступався ГЕТ у дозі 100 мг/кг.

Одержані результати свідчать про здатність обох досліджуваних препаратів стабілізувати мембрани простатичних ацинусів та зменшувати прояви запальної реакції в ПЗ.

**Висновки**

1. Місцеве накладання іплікатора «Вартнер» на передню поверхню вентральної частини ПЗ щурів-самців протягом 5 с призводить до порушень у ПЗ, що характеризуються загальнозапальними реакціями, змінами біохімічних показників периферичної крові та передміхурової залози.
2. На моделі кріотравми ПЗ у щурів-самців ГЕТ у дозі 100 мг/кг значно переважав за простатопротекторною ефективністю ГЕТ у дозі 50 мг/кг та препарат порівняння Трибестан (60 мг/кг), що вказує на доцільність використання густого екстракту Талабану в дозі 100 мг/кг у подальших дослідженнях із метою створення та впровадження в клінічну практику нового простатопротектора рослинного походження.


1. Рациональная фармакотерапия в урологии: руководство для практикующих врачей / Под редакцией Н. А. Лопаткина.– М.: Литтера, 2006.– 824 с.
2. Pharmacological effects of the lipidosterolic extract of Serenoa repens on rat prostate hyperplasia induced by hyperprolactinemia: comparison with finasteride / Van Coppenole F., Le Bourhis X. [et al.] // Prostate.– 2000.– V. 43, № 1.– P. 49–58.
3. News from andrology: Infertility, erectile dysfunction, and hypogonadism / Weidner W, Rusz A., Pilatz A. [et al.] // Urologe A.– 2011.– № 50 Suppl 1, Sep.– P. 192–6, German.
4. Are prostatitis symptoms associated with an isoprostane-mediated vicious circle? / Turk S., Kullisaar T. // Med. Hypotheses.– 2011.– № 18, Aug.
5. Chronic prostatitis and small intestinal bacterial overgrowth: effect of rifaximin / Weinstock L. B., Geng B., Brandes S. B // Can. J. Urol.– 2011.– V. 18(4), Aug.– P. 5826–30.
6. Epidemiological features and resistance pattern in uropathogens isolated from chronic bacterial prostatitis / Cai T., Mazzoli S., Meacci F. [et al.] // J. Microbiol.– 2011.– V. 49(3), Jun.– P. 448–54, Epub 2011 Jun 30.

7. Доклиническое изучение лекарственных средств, предназначенных для лечения простатитов // Методические рекомендации.– Киев, 2005.– 35 с.
8. The etiology and management of acute prostatitis / Brede CM, Shoskes DA // Nat Rev Urol.– 2011.– V. 8 (4), Apr.– P. 207–12, Epub. 2011 Mar 15.

***А. В. Андрияненков, А. В. Зайченко, И. А. Журавель А. С., Тартынская***

## Изучение простатопротекторного действия Ярутки полевой на модели криотравмы у крыс-самцов

В эксперименте на крысах-самцах изучено простатопротекторное действие Ярутки полевой на модели криотравмы предстательной железы. Установлена эффективность густого экстракта Ярутки полевой в дозах 50 и 100 мг/кг со способностью снижать воспалительные процессы в предстательной железе и восстанавливать биохимические показатели в крови и простате животных.

*Ключевые слова: Ярутка полевая, криотравма предстательной железы, простатит*

***A. V. Andriyanenkov, A. V. Zaychenko, I. O. Zhuravel, A. S. Tartinskaya***

## The study of prostate protective effect of Thlaspi arvense on the model of cryo-injury in male-rats

In the experiment on male-rats investigated prostate protective effect of Thlaspi arvense on the prostate cryo-injury model. The efficiency of a thick extract Thlaspi arvense to reduce the inflammation of the prostate and restore biochemical parameters in blood and prostate of experimental animals.

*Key words: Thlaspi arvense, prostate cryo-injury, prostatitis*

*Надійшла: 13.12.2011 р.*

**Контактна особа:** Андріяненков О. В., магістр фармації, аспірант, кафедра клінічної фармакології ІПКСФ, Національний фармацевтичний університет, пл. Повстання, 17, м. Харків, 61001.
Тел.: (95) 055-03-48.